



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 juin 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen réévaluation SMR et ASMR : LUMYKRAS 120 mg (CBNPC) (sotorasib) (CT-20189) AMGEN S.A.S.

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à LUMYKRAS.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Sur ce dossier, Madame Basse doit se déporter.

M. le P^r COCHAT, Président.- On va faire le droit commun et l'accès précoce. Comme c'est un post-AMM, on fait le droit commun d'abord. On a comme expert Sylvie Chevret et Serge Kouzan et une contribution de l'association Patients en réseau.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous allez réexaminer la réévaluation du sotorasib dans le cancer du poumon, le cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé, uniquement chez les patients qui présentent la mutation KRAS G12C et qui ont reçu au moins une ligne de traitement antérieure auparavant. C'est un produit qui a été accessible via une ATU nominative, puis une ATU de cohorte et un accès précoce que vous lui avez accordé l'année dernière. Vous le verrez dans le cadre du renouvellement. Aujourd'hui, c'est une réévaluation de droit commun et le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV dans la prise en charge. Comme l'a dit Pierre, nos experts, à qui je laisse la parole à présent.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Quelques données sur le contexte. La mutation KRAS est une mutation extrêmement fréquente, en particulier chez les fumeurs, à peu près une trentaine de pourcents. La part accessible au TKI fait à peu près la moitié de ce chaland de patients. Je vis avec la notion, depuis que je suis tout petit, que ce sont des cancers de plus mauvais pronostics et plus agressifs. Les données de la littérature sont contradictoires. Par contre, à l'opposé des autres mutations addictives comme l'EGFR ou l'ALK, c'est fréquemment lié au tabac. C'est sensible à l'immunothérapie, donc la thérapie ciblée pour le moment envisagée en deuxième ligne après un traitement systémique qui en général associe chimiothérapie et immunothérapie. Dans la biologie de cette mutation, il y a des commutations assez fréquentes, TP53 et STK11, qui ont probablement une valeur pronostic, mais pour le moment, c'est un chantier en cours. Cela n'a pas été pris en compte dans le dossier en question parce que les idées ne sont pas encore claires. C'est manifestement un besoin majeur en oncologie pulmonaire et un besoin qui pour le moment n'est pas du tout rempli.

Je rappelle ce qu'on avait vu l'année dernière. C'est une AMM conditionnelle en deuxième ligne dans le sous-groupe G12C. C'était un dossier habituel. Maintenant, on est habitué. Cela fait quatre ou cinq ans que l'on voit des dossiers phase I/II mono-bras avec 126 patients pour le cancer du poumon. Le taux de réponse était de 37 %, dont 3 % de réponses complètes. La médiane de survie de BFS était aux alentours de six ou sept mois. Il y avait 27 % de patients sans évolution à 12 mois. La médiane de survie globale est aux alentours de 12 ou 13 mois, avec la moitié des patients qui survivaient à 12 mois.

Un point important, j'y reviendrai à la fin. La pharmacocinétique n'est pas linéaire. Une dose du quart de la dose qui a été utilisée dans les phases I/II et dans l'étude clinique qu'on va voir tout à l'heure, donne la même exposition systémique. Actuellement, une dose réduite est évaluée. Je ne me rappelle plus dans quel essai, mais probablement dans l'essai de phase I/II,

en tout cas pas dans l'essai que l'on va voir tout à l'heure. L'AMM était conditionnée au résultat de la phase III que nous allons voir maintenant.

Dans les données fournies l'année dernière, il y avait une comparaison indirecte avec des patients français. La comparabilité n'était pas extraordinaire, mais on voit sur la courbe en bas à gauche que cela suggérait quelque chose sur la survie globale. La survie sans ce médicament, c'était la courbe rouge et la survie globale, ajustée ou pas ajustée, c'étaient les courbes bleues et noires.

L'avis, c'était un conditionnel faible et une ASMR V puisque c'était une phase I/II monothérapeutique. Un accès précoce a été octroyé. Il a été assez fourni en termes de nombre de patients, que ce soit dans l'ATU précédant l'accès précoce ou après, qui témoigne du besoin dans ce domaine de la carcinologie pulmonaire.

On voit maintenant de nouvelles données, en particulier la phase III randomisée. Il y a d'autres données sur l'ATU. Il y a des données sur l'accès précoce, des données observationnelles et des données de tolérance. Mais la colonne vertébrale, c'est l'étude de phase III randomisée contre la chimiothérapie. C'est une étude en ouvert pour laquelle les critères d'inclusion étaient tout à fait standards, c'est-à-dire des patients métastatiques ou phase 3B, qui avaient progressé après la première ligne de chimio-immunothérapie. On comparait le sotorasib à huit comprimés. Je rappelle que sur le plan pharmacocinétique, deux comprimés, c'est la même exposition systémique avec le traitement standard depuis 20, 25 ans, de deuxième ligne qu'est TAXOTERE en intraveineuse toutes les trois semaines. Les critères de jugement, le principal était la survie en progression évaluée par un comité en aveugle. Dans les critères secondaires hiérarchisés, il y avait la survie globale et d'autres critères comme le taux de réponse. Il y avait des critères patients, des PRO, et une multitude d'autres critères secondaires non hiérarchisés.

Ce qu'il faut dire sur le déroulement de ce protocole, c'est qu'à un certain moment, un amendement a probablement été déclenché par les résultats de leur phase I/II en interne qui a fait qu'ils ont divisé par deux le nombre de patients à inclure. Ils sont passés de 650 à 330. Ils ont également autorisé le crossover après la progression. Outre ces modifications de protocole, l'examen du dossier montre qu'il y a eu des problèmes de cohérence lors de l'évaluation de la survie sans progression, pas lors de l'évaluation de la survie globale, mais lors de la survie sans progression. Je laisserai Sylvie ou le chef de projet rajouter quelque chose. Il y avait plusieurs groupes opérationnels. Il y avait un groupe indépendant qui évaluait. Il y avait une CRO qui rapportait. Il y avait une autre personne qui contrôlait s'il y avait une cohérence. Bref, à un certain moment, il y a eu un signal en disant « attention, c'est incohérent ». Il y a eu des reventilations de PFS qui en plus étaient déséquilibrées puisqu'il y a eu 11 ou 12 reventilations dans le groupe TAXOTERE et une ou deux dans le groupe actif. Sylvie et le chef de projet en diront un peu plus tout à l'heure.

Ils ont randomisé 345 patients. Ils étaient partis sur 600 et ils ont fait leur amendement. On retrouve la population standard exposée à cette mutation, c'est-à-dire des fumeurs à 96 %. C'est en deuxième ligne. Comme l'essai était en ouvert, il y a eu des équilibres aussi de compliance puisqu'il y a un certain nombre de patients qui ont été randomisés chimiothérapie traditionnelle, qui ont dit « je ne continue pas l'essai puisque je n'ai pas le traitement expérimental ». Il y a eu des crossover protocolisés, 25 %, d'autres qui étaient non

protocolisés, sachant que les traitements ultérieurs, c'était un tiers d'autres traitements dans le bras du médicament expérimental et un tiers dans le bras chimiothérapie.

Je vous laisse la parole puisque ce sont les problématiques méthodologiques de l'analyse de la PFS.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui est assez étonnant, c'est que lors de l'analyse intermédiaire qui était planifiée dans l'étude avec des risques d'erreurs à contrôler, le DSMB a conclu à la poursuite de l'étude sans modification de l'essai. Cela a eu lieu en octobre 2021. De manière inattendue, comme vient de le dire Serge, on ne sait pas trop ce qui a déclenché cela, mais il y a eu manifestement une confrontation des données. Normalement, les progressions qui étaient basées sur des imageries qui étaient effectuées toutes les six semaines, puis toutes les neuf semaines, devaient être évaluées par un comité indépendant en aveugle du traitement, puisque c'est un essai en ouvert. Sans qu'on comprenne pourquoi, un CRO a vérifié la cohérence des données. Il s'est aperçu sur les données de l'analyse intermédiaire, alors que le DSMB avait déjà rendu son avis, qu'il y avait des incohérences et il a donc corrigé les données premières de l'analyse intermédiaire beaucoup plus tardivement puisqu'on était en mars 2022 et, sur ces données retravaillées après correction liée à ces confrontations entre le comité indépendant et la CRO, ils ont trouvé une différence sur la PFS tout en disant que cela n'avait pas impacté la poursuite de l'étude.

C'est ce qui m'avait étonné : Comment un résultat significatif sur la PFS suite à ces corrections de données sur l'analyse intermédiaire n'a pas été pris en compte dans la conduite de l'essai ? C'est ce qui est écrit en dernier point, parce que le laboratoire a dit qu'il ne l'avait pas pris en compte. Cela m'a étonné. D'abord, cela a suggéré que l'évaluation de ces progressions n'était pas chose aisée puisque manifestement un comité indépendant en aveugle ne trouve pas la même chose qu'une CRO qui relie. Je voulais avoir l'avis de Serge là-dessus. Cela met un doute sur le critère de jugement par rapport à cette difficulté d'évaluation.

Un chef de projet pour la HAS.- Je peux faire une petite intervention sur ce point pour compléter ce qui a été dit. Comme cela vous l'a été expliqué, ce n'est vraiment pas simple, il y a deux comités en aveugle des données qui ont analysé les données. Le premier, c'est celui-là, le comité de relecture indépendant, CRI. Et lui, c'était le comité qui était chargé d'évaluer les événements ou non, donc progression oui non pour le critère de jugement principal, c'est-à-dire l'efficacité pour la PFS et aussi pour le taux de réponse. Globalement, il ne pouvait se réunir qu'à la fin, une fois que toutes les images étaient collectées et c'était son opinion qui allait être utilisée pour l'efficacité de l'étude.

Parallèlement à cela, on a un autre comité complètement différent, ce n'est pas la même personne, qui s'appelle un comité de progression. C'est parce que c'est une étude en ouvert. Dans l'étude en ouvert, la première personne qui va estimer s'il y a une progression ou pas, c'est l'investigateur. Pour le donner à cet investigateur une seconde opinion, le laboratoire avait mis en place ce comité de progression. À partir du moment où l'investigateur tire la sonnette d'alarme et dit « j'estime que sur cette imagerie, il y a une progression », le comité de progression entrait en jeu. Ils avaient trois jours. Le radiologue avait trois jours en aveugle du bras de traitement pour se prononcer, pour dire si, oui ou non, ils confirmaient la progression qu'avait été estimée par l'investigateur.

Si jamais il y avait discordance, ils pouvaient discuter tous les deux. Ce qu'il s'est passé, c'est que le laboratoire a comparé les événements qui avaient été obtenus au cours de l'essai en coup de main des investigateurs par le comité de progression et les résultats du comité indépendant, qui était juste là pour l'efficacité, s'est rendu compte qu'il y avait une discordance plus élevée. C'est là où cela devient plus flou. Les images ont été reclassées. C'est le directeur médical d'une CRO qui a estimé si certains étaient discordants attendus ou discordants inattendus. Finalement, seuls les imageries et les cas du comité d'efficacité du CRI ont été reclassés. Ceux de l'autre n'ont pas été discutés.

Voilà pour essayer de clarifier tout cela, mais c'est vrai que ce n'est pas simple du tout.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui est très inhabituel, dans l'expérience que j'ai, c'est que ce sont les investigateurs dans un essai en ouvert qui évaluent la progression de la maladie pour leurs malades. Cela me semble logique. Le fait que leur décision soit revue par un comité, c'est là où je ne comprends pas pourquoi ce comité n'est pas le comité indépendant puisque c'était celui qui était prévu dans le protocole pour définir le critère de jugement principal, y compris dans l'analyse intermédiaire. Sinon, on est en train de dire que l'analyse intermédiaire était basée sur une relecture par un comité de progression qui n'est pas le comité indépendant de l'étude. C'est la première fois que je vois cela.

M. le D^r KOUZAN, membre de la CT.- Ce n'est pas la première fois dans les cancers du poumon que l'on voit cette chose-là. Récemment, on avait un dossier sur l'atézolizumab ou le nivolumab, je ne m'en rappelle plus. Il y avait une discordance importante entre l'évaluation par l'investigateur. C'était aussi une étude ouverte et le comité, mais il n'y avait pas ces deux ou une surcouche. Ce qu'on ne comprend pas bien, c'est l'interaction de l'autre sur couche. Retenez que l'évaluation de la PFS est robuste, mais nous allons relativiser ce point d'interrogation pour la suite.

Sur la suite de l'évaluation, voilà la survie sans progression. Le différentiel de médiane est de 1,1 mois. C'est significatif sur le plan statistique, mais le test est unilatéral et je ne comprends pas pourquoi le test est unilatéral parce que cela devrait être normalement bilatéral. La FSP à un an est de 24,8 versus 30 %. Voilà pour la survie en progression, sachant qu'il y a toutes ces interrogations sur la méthodologie et la robustesse de cette conclusion.

Sur la suivante, on voit la survie globale qui était un critère hiérarchisé, mais secondaire. Et là, il n'y a pas de différence. Les courbes sont non seulement superposées, mais elles se croisent et la médiane est plus courte dans le bras sotorasib, 10,6 mois, versus le bras chimiothérapie. Encore une fois, c'est un test unilatéral. Je ne comprends toujours pas pourquoi on fait un test unilatéral pour des médicaments qui ne sont pas dépourvus d'iatrogénie. Comme il y avait eu des crossover institutionnels et non institutionnels d'à peu près 30 %, ils ont fait des analyses en prenant en compte le crossover. Apparemment, cela ne modifie pas la conclusion que même si l'on exclut le crossover, il n'y a pas de différence de survie globale.

Sur la suivante, il y a des taux critères. Le taux de réponse est de 28 %, alors que le taux de futilité était à 23 % versus 13. Manifestement, cela répond un tout petit peu plus que la chimiothérapie. Le taux de réponse intracrânien est de 16 % versus 6 % pour la chimiothérapie. La durée de la réponse est un petit peu augmentée en médiane. Il y a eu *patient reported outcome*, les PRO, pour lesquels j'ai mis une courbe juste pour illustrer la

chose. Ils ont évalué à 12 semaines, à trois mois, la dyspnée, l'état général, les capacités physiques, la toux, les douleurs thoraciques. Il n'y a pas de test formel parce que la hiérarchie avait été interrompue. Il n'y a pas non plus de MCID, de différence minimale cliniquement pertinente. L'allure générale, vous avez deux courbes qui se détériorent très rapidement pour tout le monde. Après, il y a un petit décalage. On le retrouve pour les courbes de tous les index qui ont été inclus dans ces PRO.

Le traitement par sotorasib a duré un peu plus longtemps, deux mois, que la chimiothérapie en médiane et la fréquence des événements indésirables n'est pas meilleure, que ce soit les événements de grade 3, 72 % versus 60 %, la différence des événements indésirables graves, 54 % versus 44 %, la différence des événements conduisant à l'arrêt du traitement. La différence conduisant l'interruption temporaire, on peut toujours l'accepter. Et également les événements indésirables induisant un décès, 22 % pour le traitement expérimental, 12 % pour le docétaxel. En termes de typologie d'effets secondaires, il y a une typologie assez différente puisque le sotorasib a surtout une iatrogénie digestive et hépatique. Il y a aussi les pneumopathies interstitielles, des insuffisances rénales. Pour le TAXOTERE, c'est le profil habituel, hémato-toxique, neurotoxique et cela fait tomber les cheveux.

Les autres données, il y a un rapport d'ATU de cohorte avec 1 000 patients traités. Ce chiffre illustre la demande médicale, de même que pour l'accès précoce. On ne peut pas en dire grand-chose d'autre.

En conclusion, c'est le premier essai comparatif de la première molécule active sur les mutations KRAS. Pendant deux décennies, on vivait avec la notion que c'était une mutation *undrugable* pour lequel c'était extrêmement difficile de trouver une inhibition. On était tous extrêmement attentifs et en expectative d'avoir des résultats pour une première fois. Les patients sont représentatifs de ce que l'on voit en clinique. C'est un essai ouvert avec des faiblesses méthodologiques qui impactent surtout la survie sans progression. Comme le différentiel de survie sans progression est de 1,1 mois, cela n'a pas une conséquence majeure de mon point de vue personnel. Il y a eu une diminution de puissance très significative du fait de l'industriel. J'ai assisté à des présentations où il disait que c'était la faute de la FDA. Jamais la FDA commande à un industriel de baisser le nombre de ses patients.

Qu'est-ce qu'on peut retenir ? Il y a un allongement de la PFS de 1,1 mois avec cette interrogation sur la robustesse de ce chiffre. Cela n'impacte pas la survie qui est du même ordre de grandeur, la médiane étant plus courte avec le traitement actif. L'évaluation de qualité de vie ne montre pas de différence tangible, vous avez vu l'allure des courbes. Le taux de réponse observé dans cet essai comparatif est de 28 %, alors qu'il était de 37 % dans la phase I mono-bras.

L'iatrogénie est identique, même si elle est différente dans sa typologie. La comparaison indirecte qui nous avait été fournie l'année dernière n'est pas retrouvée. Cela illustre la limite de ces comparaisons indirectes. De mon point de vue, l'impact sur la survie n'a pas grand-chose à voir avec le crossover. Il est plutôt la conséquence d'un taux de réponse qui est faible, 27 %. Cela veut dire qu'il y a 83 % de patients qui ne répondent pas. De mon point de vue, l'iatrogénie est probablement également impactée par le fait que la dose est quatre fois plus élevée que ce qui est nécessaire si l'on prend l'air sous la courbe de l'étude de pharmacocinétique.

En ce qui concerne la proposition de valorisation, j'aurais vraiment voulu mettre une ASMR IV, mais en relisant, j'avais mis dans mon rapport les critères de l'ASM IV, je ne vois pas quelle case cocher. Je ne peux vous proposer, de mon point de vue personnel, qu'une ASMR V avec un SMR faible ou modéré.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il n'y a plus beaucoup de temps pour la discussion. Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur quelques points. C'est un essai en ouvert. On voit l'impact dès le départ. Cela peut expliquer, à mon sens, le fait que le pourcentage de malades non traités dans l'essai était dix fois supérieur dans le bras contrôle par rapport au bras expérimental puisqu'il y a 1 % de malades du bras LUMYKRAS qui n'a pas été traité, contre 13 % dans le bras contrôle. Cela a défavorisé ce bras.

La deuxième chose qui m'a surprise, indépendamment de ce qu'on a dit sur l'évaluation de la progression, l'effet sur la PFS est un critère composite. Il y a des censures qui ont été liées au changement de traitement ou à l'arrêt du suivi, qui sont là encore déséquilibrées entre les bras. On n'a pas l'exemple d'un biais lié à ces censures possiblement informatives. La deuxième chose, c'est que l'effet sur les composantes, en tout cas sur le premier événement, de manière surprenante, on voit une différence sur les progressions qui étaient plus nombreuses. Il y a 100 progressions dans le bras expérimental contre 68 dans le bras contrôle, alors que les décès sans progression sont plus faibles. Il y en a 22 dans le bras expérimental contre 33 dans le bras contrôle. Nous n'avons pas les incidences cumulées pour voir à quel moment surviennent ces événements, mais je dois avouer que cela m'a surprise de voir que les effets ne semblaient pas aller dans le même sens sur les deux composantes du critère. C'est peut-être quelque chose que tu voudrais expliquer, Serge.

Enfin, sur la PFS, je voulais revenir là-dessus parce que cela indique bien l'incertitude que l'on a sur une étude mono-bras. Je vous rappelle que la PFS médiane dans l'étude Code Break 100 était de 6,8 mois, que le calcul d'effectif attendait une médiane de PFS à 7,7 mois. La médiane de PFS observée est à 5,6. Je ferme la parenthèse.

Il n'y a pas d'effet en survie. Est-ce que cela peut s'expliquer par le crossover, je ne pense pas, même s'il y a à peu près 30 % des malades traités du groupe contrôle qui ont fini par recevoir du LUMYKRAS. Le laboratoire a présenté une analyse de sensibilité à la survie, où il a considéré que les changements de traitement étaient des décès. Quand on considère que les changements de traitement sont des décès, on voit apparaître une différence en faveur du bras expérimental, mais je ne sais plus trop si on peut appeler cela une courbe de survie.

Enfin, je voulais juste rappeler que la tolérance est médiocre et qu'il y a eu de nombreux amendements au protocole, notamment post-hoc, notamment sur le critère principal et sur la survie puisque le nombre de décès attendus a été diminué de façon importante, ce qui a justifié la diminution de l'effectif par un facteur quasiment de deux.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Nous avons déjà terminé le temps imparti total et il nous reste l'association Patients en réseau.

M. le D^r THIERRY, membre de la CT.- Les deux ont rempli la partie B et leurs conclusions se rejoignent aussi bien sur le fond que pour l'accès précoce. Je vais commencer par l'association

De l'Air qui a une centaine d'adhérents, non agréé par le ministère de la Santé. Ils commencent par dire que le docétaxel en deuxième ligne présente de nombreux effets indésirables potentiels et que le taux de réponse reste très faible. Les principales améliorations constatées avec le sotorasib par rapport au traitement actuel, c'est l'amélioration de la survie sans progression. Ils citent le taux de 28 %, c'est une donnée importante parce que les cancers du poumon sont généralement très symptomatiques et toutes réductions tumorales améliorent les symptômes des patients.

Ils rajoutent un très net avantage en faveur du sotorasib avec moins d'effets secondaires que le docétaxel pour la toxicité grade 3-4, mais également grade 1-2. La qualité de vie est meilleure sous le docétaxel. Ils concluent en disant que la prescription concerne 1 500 à 2 000 patients porteurs de la mutation KRAS G12C qui bénéficieront ainsi d'une ligne supplémentaire de traitement. Ils rappellent que cette mutation est systématiquement recherchée en France pour les CBNPC non-épidermoïdes et épidermoïdes chez les non ou petits fumeurs.

Patients en Réseau apportent des éléments supplémentaires tout en arrivant à la même conclusion. Ils citent aussi la première étude qui montre l'amélioration de la survie sans progression. Ils rajoutent que l'efficacité et la tolérance sont meilleures que le docétaxel. Cette bonne efficacité permettrait aux patients de regagner confiance comparativement aux taxanes + /1 avastin, ce traitement prolongeant leur survie donne la possibilité d'attendre de nouvelles molécules efficaces pour cette mutation. Ils citent trois TKI qui sont simplement accessibles dans la recherche clinique.

Suite à la stratégie actuelle d'administration de combinaison de traitement, le nombre de lignes de traitement s'appauvrit. Ces patients auront de ce fait gagné une ligne de traitement car les taxanes + /- avastin resteront disponibles en troisième ligne en cas d'échappement de la maladie sous sotorasib.

Les deux soulignent la facilité de la prise par voie orale, tout en rajoutant qu'il y a un problème d'observance lié au gros comprimé dans l'administration de ce traitement.

M. le P^r COCHAT, Président. - J'ai peut-être mal compris. Tu as fait un lapsus pour la première association, que la qualité de vie était meilleure sous docétaxel.

M. le D^r THIERRY, membre de la CT. - Non, sous sotorasib.

M. le P^r COCHAT, Président. - Il y avait deux questions sur cette partie droit commun, Clara et Jean-Christophe.

M. le D^r LOCHER, membre de la CT. - Ce n'est pas une question. C'est juste une remarque. Si j'ai bien compris, vu que c'est essai en message ouvert et que la progression impliquait de switcher de traitement, ils demandaient une confirmation, voire la fameuse CRO. Ce qui paraît anormal, c'est que derrière, si jamais il y avait une discordance, ce que disaient l'investigateur et la CRO, ils discutaient. Forcément, si l'investigateur est persuadé de l'intérêt du traitement, il va pousser pour noter la progression et switcher les traitements. Là, c'est une chimiothérapie à un inhibiteur de tyrosine kinase. Tout le monde a envie sur le papier. C'est développé avec l'idée que c'est plus efficace et mieux toléré. Visiblement, sur l'efficacité, on

a une difficulté. Il faut vraiment aller la chercher avec plein de réserves sur l'interprétation de la PFS et sur l'OS. Oui, elle est altérée par le fait qu'il y a eu du switch, mais a priori, les analyses ne sont pas en faveur de dire que l'absence de différence est liée au switch de traitement. C'est décevant. Oui, on a envie de switcher d'une chimiothérapie à un inhibiteur de tyrosine kinase. En termes d'efficacité et de profil de sécurité, on n'a pas d'éléments qui nous font dire que cela ne passe mieux, ni en sécurité, ni en efficacité.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Pierre.

M. le D^r THIERRY, membre de la CT.- Je voulais une précision sur les discordances sur la progression, parce que tu dis que ce n'est pas la première fois. Tu as cité l'immunothérapie, mais dans l'immunothérapie, la relation PFS n'est pas linéaire, elle est connue pour être évolutive parce que c'est la même chose sur les TKI. Nous aurions dû nous attendre à une bonne relation PFS/Mesure des (inaudible son 5, 01'49'09).

M. le D^r KOUZAN, membre de la CT.- Non, on ne s'attend pas à une bonne relation. Il n'y a pas de relation. Il y a d'ailleurs un essai où il y a eu TKI plus chimio versus TKI. Il y avait une grosse différence de PFS, 6 mois, je crois. L'OS, c'est pareil. Il y a une grosse discordance. Dans le cancer du poumon, la PFS n'est pas un marqueur de substitution.

M. le D^r THIERRY, membre de la CT.- Est-ce qu'il pouvait y avoir une résolution de discordance avec l'immunothérapie, le cas que tu as cité, sachant que c'est pire avec l'immunothérapie, la décroissance de la longueur des métastases.

M. le D^r KOUZAN, membre de la CT.- Avec les TKI, on a aussi un état qui s'installe. Ce n'est pas comme une chimiothérapie. Ce sont des traitements suspensifs qui entraînent une certaine apoptose. Pendant un certain temps, il y a un genre de modus vivendi qui s'établit entre le pool tumoral et le sujet. On a beaucoup de patients sous TKI qui restent avec des opacités au scanner et on poursuit le TKI. Aussi bien dans l'immunothérapie que dans le TKI, on peut avoir cette discordance. Si on recherche un avantage de ce traitement, l'avantage que je vois, c'est que c'est un traitement per os avec une iatrogénie différente, même si sur le plan fréquentiste, elle est identique, versus un traitement qui fait tomber les cheveux, qui entraînent des neutropénies, des ulcères dans la bouche, etc. C'est pour cela que personnellement je suis en défaveur d'un SMRI. Il y aura beaucoup de patients à qui on proposera ce médicament et qui le choisiront par rapport aux perfusions, c'est évident.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est vrai que le bureau discutait le SMRI, mais c'est un vote qui va être difficile. Je propose que l'on passe au vote.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- L'essai aurait été conduit contre placebo, on aurait probablement proposé un SMRI.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, mais c'est vrai que l'avis des patients est intéressant, comme l'a soulevé Serge.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Contre placebo, comme le docétaxel a une certaine efficacité, on aurait eu quelque chose.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Je voulais dire si on avait eu les mêmes résultats versus

placebo, on aurait dit SMRI sans hésiter, je pense.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- C'était un avis conditionnel la fois dernière. Est-ce que l'AMM est toujours conditionnel.

M. le D^r KOUZAN, membre de la CT.- Je ne pense pas qu'il y ait eu une nouvelle AMM. Ils ne sont pas repassés, me semble-t-il. C'est en cours, mais on n'a pas la décision.

M. le P^r COCHAT, Président.- Monsieur le chef de projet, avez-vous l'information sur l'AMM ? On ne l'entend pas.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On avait rendu un avis conditionnel dans l'attente des résultats de la phase III. Le chef de projet n'a pas l'information. Je vous propose de lever la conditionnalité du SMR et de voter pour le niveau de SMR et d'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- 19 votes :

- SMR : 2 voix pour un SMR modéré, 12 voix pour un SMR faible, 5 voix pour un SMR insuffisant.
- ASMR : 19 voix pour l'ASMR V.

C'est un SMR faible et une ASMR V dans la strate.